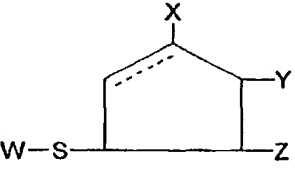
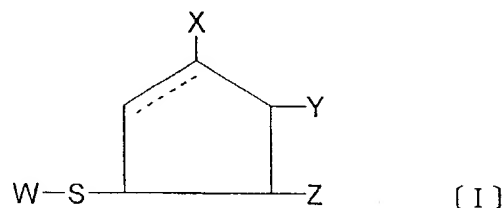




(51) 国際特許分類6 C07K 5/027, 1/02, C07C 323/60, 319/18, A61K 31/195	A1	(11) 国際公開番号 WO00/11021 (43) 国際公開日 2000年3月2日(02.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04324 (22) 国際出願日 1999年8月10日(10.08.99) (30) 優先権データ 特願平10/232746 1998年8月19日(19.08.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 寶酒造株式会社(TAKARA SHUZO CO., LTD.)(JP/JP) 〒612-8061 京都府京都市伏見区竹中町609番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 小林英二(KOBAYASHI, Eiji)(JP/JP) 〒520-2153 滋賀県大津市一里山6丁目18-19 Shiga, (JP) 大野木宏(OHNOGI, Hiromu)(JP/JP) 〒617-0002 京都府向日市寺戸町波川16 寶酒造社宅A-406号 Kyoto, (JP) 小山信人(KOYAMA, Nobuto)(JP/JP) 〒611-0042 京都府宇治市小倉町久保96 Kyoto, (JP) 猪飼勝重(IKAI, Katsushige)(JP/JP) 〒520-3332 滋賀県甲賀郡甲南町希望ヶ丘本町9-421-45 Shiga, (JP)	(74) 代理人 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユー ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: 5-MEMBERED RING COMPOUNDS (54) 発明の名称 5員環化合物 <div style="text-align: center;"><p>(I)</p></div> (57) Abstract 5-Membered ring compounds represented by general formula (I), optically active isomers thereof or salts of the same. These compounds have physiological activities including a carcinostatic effect. In said formula the bond shown by the dotted line in the 5-membered ring represents that this 5-membered ring may be either a cyclopentene ring having a double bond or a saturated cyclopentane ring, and when the 5-membered ring is a cyclopentene ring, X is OR ₁ , Y is =O and Z is H, and when it is a cyclopentane ring, X is =O, Y is OR ₂ and Z is OR ₃ , (wherein R ₁ is R ₄ or -(CO)-R ₅ ; R ₂ is H, -R ₆ or -(CO)-R ₇ ; and R ₃ is H, R ₈ or (CO)-R ₉ (wherein R ₄ , R ₅ , R ₆ , R ₇ , R ₈ and R ₉ are the same or different and each represents an aliphatic, aromatic or aliphatic aromatic group, and R ₅ , R ₇ and R ₉ may be each H), provided that the case where R ₂ =R ₃ =H is excluded; and W represents a residue obtained by eliminating SH from an SH-containing compound.		

(57)要約

式〔I〕：



〔式中、5員環内の点線で示した結合子は、当該5員環が、二重結合を有するシクロペンテン環、或いはそれが飽和されたシクロペンタン環のいずれでもよいことを意味する。そして、シクロペンテン環の場合、XはOR₁、Yは=O、ZはHであり、他方シクロペンタン環の場合、Xは=O、YはOR₂、ZはOR₃であり、R₁はR₄、又は-(CO)-R₅、R₂はH、R₆、又は-(CO)-R₇、R₃はH、R₈、又は-(CO)-R₉ (R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉は同一であっても異なってもよく脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、R₅、R₇、R₉はHでも良い) を意味する。但し、R₂=R₃=Hの場合を除く。また、WはSH基含有化合物からSH基を除いた残基である。〕

で表される5員環化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩を提供する。これらの化合物は、制がん作用等の生理活性を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FJ フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	CM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	ML モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MN モンゴル	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MR モリタニア	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	NZ ニュー・ジーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PL ポーランド	
DK デンマーク	KR 韓国	PT ポルトガル	
		RO ルーマニア	

明 細 書

5員環化合物

5 発明の分野

本発明は、医薬の分野で有用な、制がん作用等の生理活性を有する5員環化合物に関し、更に当該化合物の製造方法に関する。

従来技術

10 従来、臨床上の療法に用いられている薬物はアルキル化剤、代謝阻害剤、植物アルカロイド等の制がん剤、抗生物質、免疫促進剤、免疫調節剤など多岐にわたっているが、これらの薬物療法はいまだ完成したとはいいいがたい。

これらのうち、天然物由来であるプロスタグランジンの中で、5員環に α 、 β 一不飽和カルボニルを有するプロスタグランジンA及びJ類がDNA合成を抑制
15 することにより、安全性の高い制がん剤としての可能性が報告され、それらの各種誘導体が合成されている（特開昭62-96438号公報参照）。

発明の目的

本発明の主な目的は、制がん作用等の生理作用を有する化合物を開発し、該化
20 合物の製造方法及び当該化合物を含有する医薬を提供することにある。

本発明のこの目的及び他の目的並びに本発明の利点を、添付の図面を参照し、以下の説明で明らかにする。

図面の簡単な説明

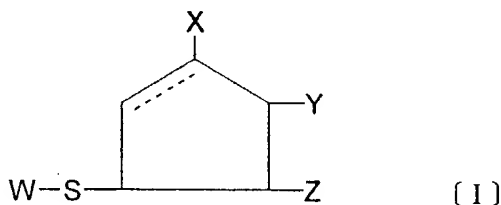
- 25 図1は、ヘキサノイルGMの ^1H -NMRスペクトルを示す図である。
図2は、ヘキサノイルGMの ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。
図3は、ヘキサノイルGMのマススペクトルを示す図である。
図4は、ヘキサノイルGMのUV吸収スペクトルを示す図である。
図5は、ヘキサノイルGMのIR吸収スペクトルを示す図である。

図6は、ジ-*t*-ブチルGDのマススペクトルを示す図である。

図7は、ジ-*t*-ブチルGDの¹H-NMRスペクトルを示す図である。

発明の概要

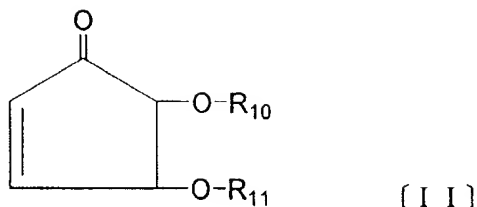
- 5 本発明者らは、下記式〔I〕で表される化合物（以下、単に本発明の化合物と称す）が、式〔I I〕で表される化合物とSH基含有化合物との反応により生成し、この本発明の化合物が種々の強い生理活性を有し、該化合物に感受性を示す疾患の治療用及び／又は予防用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。
- 10 本発明を概説すれば本発明の第1の発明は、下記式〔I〕で表される5員環化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩に関する。



- 〔式中、5員環内の点線で示した結合子は、当該5員環が、二重結合を有するシクロペンテン環、或いはそれが飽和されたシクロペンタン環のいずれでもよいことを意味する。そして、シクロペンテン環の場合、XはOR₁、Yは=O、ZはHであり、他方シクロペンタン環の場合、Xは=O、YはOR₂、ZはOR₃であり、R₁はR₄、又は-(CO)-R₅、R₂はH、R₆、又は-(CO)-R₇、R₃はH、R₈、又は-(CO)-R₉（R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉は同じであっても異なってもよく、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、R₅、R₇、R₉はHでも良い）を意味する。但し、R₂=R₃=Hの場合を除く。また、WはSH基含有化合物からSH基を除いた残基である。〕
- 15
- 20

- 本発明の第2の発明は、下記式〔I I〕で表される化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される化合物と、SH基含有化合物とを反応させることを特徴とする上記式〔I〕で表される5員環化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩の製造方法に関する。
- 25

3

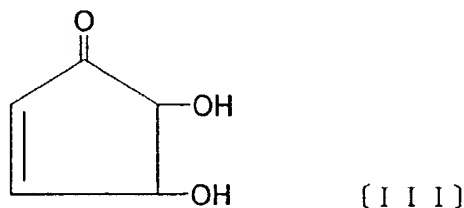


〔式中、 R_{10} はH、 R_{12} 、又は $-(CO)-R_{13}$ 、 R_{11} はH、 R_{14} 、又は $-(CO)-R_{15}$ (R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} は同じであっても異なってもよく、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、 R_{13} 、 R_{15} はHでも良い)を意味する。但し、 $R_{10}=R_{11}=H$ の場合を除く。〕

本発明の第3の発明は、本発明の第1の発明の5員環化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも1つの化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬、例えば、制がん剤、アポトーシス誘発剤に関する。

発明の詳細な説明

本発明において使用する式〔I I〕で表される化合物は、特に限定するものではないが、例えば、下記式〔I I I〕で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン（以下、単にシクロペンテノンと称す）を原料として化学合成法によって得ることができる。



本発明において使用するシクロペンテノンは4位と5位のヒドロキシル基の立体配置がシスの異性体とトランスの異性体の双方を包含する。本発明においてはシス体シクロペンテノンを用いてもよいし、トランス体シクロペンテノンを用いてもよいし、シス体シクロペンテノンとトランス体シクロペンテノンの混合物を

用いてもよい。また、これらの光学活性体を用いてもよい。

シス体シクロペンテノン⁵は化学合成法によって得られる〔ヘルベチカ キミカ
アクタ (Helvetica Chimica Acta)、第55巻、第28
38～2844頁(1972)〕。トランス体シクロペンテノンは化学合成法に
よっても得られるし〔カーボハイドレート リサーチ (Carbohydrate Res.)、第247巻、第217～222頁(1993)〕、また、ウロ
ン酸、例えば、グルクロン酸、ウロン酸誘導体、例えば、グルクロノラクトン等
を加熱処理することによっても得られる(WO98/13328号公報参照)。

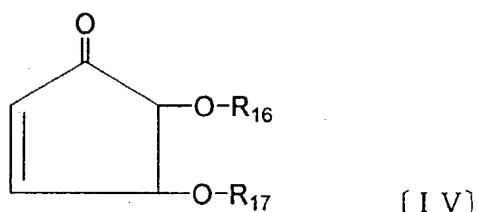
例えば、ウロン酸としてD-グルクロン酸を使用し、その1%溶液を121℃
10 で4時間加熱処理することにより、加熱処理物中にシクロペンテノンが生成され
る。この加熱処理物中のシクロペンテノンを溶媒で抽出し、抽出物を濃縮する。
次にこの濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、溶出するシク
ロペンテノン画分を濃縮し、濃縮物からシクロペンテノンをクロロホルムで抽出
し、抽出濃縮物の順相カラムクロマトグラフィーを行うことにより、加熱処理物
15 中のシクロペンテノンが単離される。

単離されたシクロペンテノンを光学分割することにより、光学活性体として
(-) - 4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン及び(+) - 4,
5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンを得ることができる。当然、
合成方法により得られたシクロペンテノンも光学分割することができる。

20 例えば、シクロペンテノンをエタノールに溶かす。このエタノール溶液にヘキ
サン/エタノール(94/6)を更に加え、シクロペンテノン溶液を調製する。この
試料溶液を、例えば、キラールパック AS(ダイセル化学工業)カラムを用い
カラム温度: 40℃、移動相: ヘキサン/エタノール(94/6)でHPLCを行う
ことにより、シクロペンテノンを光学分割することができる。

25 シクロペンテノン及び/又はその光学活性体と、水素、脂肪族基、芳香族基又
は芳香脂肪族基を有するカルボン酸及び/又はその反応性誘導体とを、同時又は
順次反応させることにより、反応液中に下記式〔IV〕で表される化合物又はそ
の光学活性体が生成する。

5



〔式中、 R_{16} はH、又は $-(CO)-R_{18}$ 、 R_{17} はH、又は $-(CO)-R_{19}$ であり、 R_{18} 、 R_{19} は同じであっても異なってもよく、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基である。但し、 $R_{16}=R_{17}=H$ の場合を除く。〕

5 本発明において使用する、式〔IV〕で表される化合物の R_{18} 、 R_{19} に相当する、水素、脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するカルボン酸は次の通りである。

水素を有するカルボン酸としては、ギ酸を使用できる。

10 脂肪族基を有するカルボン酸としては、アルキル基を有するカルボン酸、アルケニル基を有するカルボン酸を使用することができる。

アルキル基を有するカルボン酸としては、直鎖又は分枝のアルキル基を有するカルボン酸が使用でき、アルキル鎖の鎖長は本発明の化合物の生物活性、溶解性等より適宜選択することができるが、通常、C1～30が好ましい。

15 直鎖アルキル基を有するカルボン酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、*n*-オクタン酸、ペラルゴン酸、*n*-デカン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、ヘプタデカン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、イコサン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、メリシン酸等が使用できる。

20 分枝アルキル基を有するカルボン酸としては、例えば、イソ酪酸、イソ吉草酸、2-メチル酪酸、ピバル酸、4-メチル吉草酸、1,2-ジメチル吉草酸等が使用できる。

25 アルケニル基を有するカルボン酸としては、直鎖又は分枝のアルケニル基を有するカルボン酸が使用でき、アルケニル基の鎖長、不飽和度、不飽和結合の位置は本発明の化合物の生物活性、溶解性等より適宜選択することができるが、通常、C2～30のアルケニル基が好ましい。

直鎖アルケニル基を有するカルボン酸としては、例えば、アクリル酸、ビニル

酢酸、クロトン酸、イソクロトン酸、アリル酢酸、2-ヘキセン酸、3-ヘキセン酸、3-オクテン酸、オブツシル酸、10-ウンデセン酸、パルミトレイン酸、ペトロセリン酸、エライジン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、エレオステアリン酸、イコサトリエン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ブラシジン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、キシメン酸、21-トリアコンテン酸等が使用できる。

分枝アルケニル基を有するカルボン酸としては、例えば、メタクリル酸、チグリン酸、アングリカ酸、 α -エチルクロトン酸等が使用できる。

置換基を有する脂肪族基を有するカルボン酸としては、C1~4の低級アルコキシ基を置換基として有するアルキル基を有するカルボン酸、例えば、メトキシ酢酸を使用することができる。また、C2~5の低級アルコキシカルボニルを置換基として有するアルケニル基を有するカルボン酸、例えば、メチルマレイン酸を使用することができる。

芳香族基を有するカルボン酸としては、例えば、C6~11のアリール基を有するカルボン酸、例えば、安息香酸、トルイル酸、クロロ安息香酸、ブromo安息香酸、ニトロ安息香酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、サリチル酸、アセチルサリチル酸、アセチルサリチルサリチル酸、アミノサリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、アミノ安息香酸、メトキシ安息香酸、アセトアミド安息香酸、バニリン酸、オルセリン酸、ナフトエ酸、シンコメロン酸、キサツレン酸、キニン酸、キヌレン酸等が使用できるが、本発明の化合物の生物活性、溶解性等より使用する芳香族基を有するカルボン酸を選択すればよい。

芳香脂肪族基を有するカルボン酸としては、例えば、C1~30アルキルC6~10アリール基を有するカルボン酸、例えば、フェニル酢酸、フェニルプロピオン酸、フェニル乳酸、フェニルピルビン酸、ケイ皮酸、アトロパ酸、ナフチル酢酸等が使用できるが、本発明の化合物の生物活性、溶解性等より、使用する芳香脂肪族基を有するカルボン酸を選択すればよい。

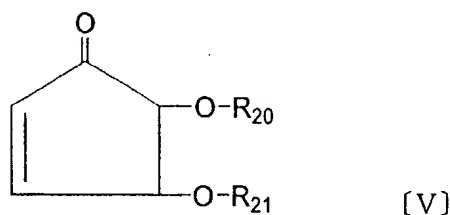
かくして、本明細書における脂肪族基としては、例えば、C1~30の直鎖または分枝鎖のアルキル基、C2~30の直鎖または分枝鎖のアルケニル基が挙げられ、芳香族基としては、例えば、C6~11のアリール基が挙げられ、芳香脂

脂肪族基としては、例えば、C 1～30アルキルC 6～10アリール基が挙げられる。これらの基は、C 1～4のアルコキシ基、C 2～5のアルコキシカルボニル基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アミノ基、水酸基、ニトロ基、オキソ基、チオール基、硫酸基等の官能性基等からなる群から選ばれる置換基を1個以上有していてもよい。

カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、酸エステル、塩等が例示され、目的に応じ、使用するカルボン酸の反応性誘導体を作製すれば良い。

カルボン酸及び／又はその反応性誘導体とシクロペンテノンとの反応は式〔I
V〕で表される化合物の R_{16} 、 R_{17} が同一になるように行っても良く、 R_{16} 、 R_{17} のどちらか一方が未反応のHであるように行っても良く、 R_{16} 、 R_{17} が異なるように行っても良い。すなわちシクロペンテノンの2個のヒドロキシル基を共に反応させても良く、どちらか1個だけを反応させても良い。また R_{18} 、 R_{19} が異なるカルボン酸及び／又はその反応性誘導体を同時にシクロペンテノンと反応させても良く、順次 R_{18} 、 R_{19} が異なるカルボン酸及び／又はその反応性誘導体を反応させても良い。このときシクロペンテノンの水酸基の片方を保護することにより、効率よく、 R_{18} 、 R_{19} が異なる化合物、又は R_{16} 、 R_{17} のどちらか一方だけがエステル化された化合物を作製することができる。

シクロペンテノン及び／又はその光学活性体と、脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するアルコール及び／又はその反応性誘導体とを、同時又は順次反応させることにより、反応液中に下記式〔V〕で表される化合物又はその光学活性体が生成する。



〔式中、 R_{20} 、 R_{21} は同じであっても異なってもよく、水素、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基である。但し、 $R_{20}=R_{21}=H$ を除く。〕

本発明において使用する、式〔V〕で表される化合物の R_{20} 、 R_{21} に相当する、

脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基とは上記のとおりであり、これらの基を有するアルコールとしては、例えば、次のものが挙げられる。

脂肪族基を有するアルコールとしては、アルキル基を有するアルコール、アルケニル基を有するアルコールを使用することができる。

- 5 アルキル基を有するアルコールとしては、直鎖又は分枝のアルキル基を有するアルコールが使用でき、アルキル基の鎖長は本発明の化合物の生物活性、溶解性等より適宜選択することができる。

10 直鎖アルキル基を有するアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ノナノール、デカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアリルアルコール等が使用できる。

分枝アルキル基を有するアルコールとしては、例えばイソブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、イソアミルアルコール、*t*-アミルアルコール等が使用できる。

- 15 アルケニル基を有するアルコールとしては、直鎖又は分枝のアルケニル基を有するアルコールが使用でき、アルケニル基の鎖長、不飽和度、不飽和結合の位置は本発明の化合物の生物活性、溶解性等より適宜選択することができる。

20 直鎖アルケニル基を有するアルコールとしては、例えば、ビニルアルコール、アリルアルコール、クロトンアルコール、3-ヘキセン-1-オール等が使用できる。

分枝アルケニル基を有するアルコールとしては、例えば、ゲラニオール、ファルネソール、ゲラニルゲラニオール、レチノール、リナロオール、ネロリドール、ネロール等が使用できる。

- 25 芳香族基を有するアルコールとしては、例えば、フェノール、クレゾール、ニトロフェノール、クロロフェノール、ブロモフェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、ナフトール等が使用できるが、本発明の化合物の生物活性、溶解性等より使用する芳香族基を有するアルコールを選択すればよい。なお、本明細書では芳香族基に水酸基が直接結合した上記化合物もアルコールに分類する。

芳香脂肪族基を有するアルコールとしては、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、フェナシルアルコール、スチレングリコール、フェニルプロパノール等が使用できるが、本発明の化合物の生物活性、溶解性等より使用する芳香脂肪族基を有するアルコールを選択すればよい。

- 5 アルコールの反応性誘導体としては、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリー
ル、酸エステル、ジアゾ化合物、塩、アルコールの脱水物であるアルケン等が例
示され、目的に応じ、使用するアルコールの反応性誘導体を作製すれば良い。

アルコール及び／又はその反応性誘導体とシクロペンテノンとの反応は式

- 10 〔V〕で表される化合物の R_{20} 、 R_{21} が同一になるように行っても良く、 R_{20} 、
 R_{21} のどちらか一方が未反応のHであるように行っても良く、 R_{20} 、 R_{21} が異な
るように行っても良い。すなわち、シクロペンテノンの2個のヒドロキシル基を
共に反応させてもよく、どちらか1個だけを反応させても良いし、 R_{20} 、 R_{21} が
異なるアルコール及び／又はその反応性誘導体を同時にシクロペンテノンと反応
15 させても良く、順次 R_{20} 、 R_{21} が異なるアルコール及び／又はその反応性誘導体
を反応させても良い。シクロペンテノンの水酸基の片方を保護することにより、
 R_{20} 、 R_{21} が異なる化合物又は R_{20} 、 R_{21} のどちらか一方だけがエーテル化され
たシクロペンテノン誘導体を効率よく作製することができる。

- 20 更に、シクロペンテノンとアルコール及び／又はその反応性誘導体、カルボン
酸及び／又はその反応性誘導体とを、同時又は順次反応させることにより、シク
ロペンテノンの水酸基の一方がエーテル化され、一方がエステル化された化合物
を製造することができる。

- 25 上記の式〔I I〕で表される化合物、例えば、式〔I V〕、式〔V〕等で表さ
れる化合物又はその光学活性体の精製、単離手段としては、化学的方法、物理的
方法等の公知の精製手段を用いれば良く、ゲルろ過法、分子量分画膜による分画
法等の従来公知の精製方法を組合せ、反応生成物中の式〔I I〕で表される化合物
又はその光学活性体を精製、単離することができる。

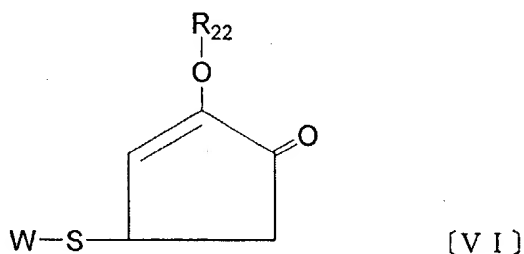
式〔I I〕で表される化合物はその4位と5位の立体配置がシスの異性体とト
ランスの異性体が存在する。本発明においてはシス体化合物を用いてもよいし、

トランス体化合物を用いてもよいし、両異性体の混合物を用いてもよい。また、これらの光学活性体を用いてもよい。

式〔I I〕で表される化合物又はその光学活性体の塩としては、例えば、医薬として許容される塩があり、公知の方法にて変換することができる。

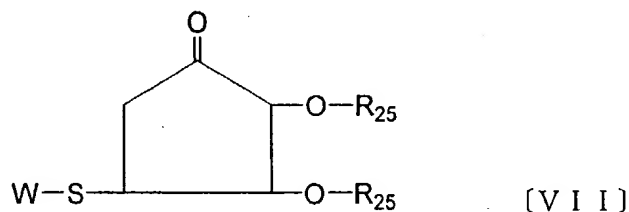
5 式〔I I〕で表される化合物、その光学活性体及び／又はそれらの塩と、SH基含有化合物とを反応させることにより、反応液中に本発明の化合物が生成する。

例えば、式〔I I〕で表される化合物、その光学活性体及び／又はそれらの塩と、SH基含有化合物、例えばSH基含有アミノ酸又はその誘導体とを酸性下で反応させることにより、反応液中に下記式〔V I〕で表される化合物（以下、シクロペンテノンチオ誘導体と称す）が生成する。



〔式中、 R_{22} は R_{23} 、又は $-(CO)-R_{24}$ であり、 R_{23} 、 R_{24} は脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基であり、 R_{24} は水素でも良い。また、WはSH基含有化合物からSH基を除いた残基である。〕

また、式〔I I〕で表される化合物、その光学活性体及び／又はそれらの塩と、SH基含有化合物、例えば、SH基含有アミノ酸又はその誘導体とを中性下で反応させることにより、反応液中に下記式〔V I I〕で表される化合物（以下、シクロペンタノンチオ誘導体と称す）が生成する。



〔式中、 R_{25} はH、 R_{27} 、又は $-(CO)-R_{28}$ 、 R_{26} はH、 R_{29} 、又は $-(C$

○) $-R_{30}$ であり、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} は同じであっても異なってもよく、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、 R_{28} 、 R_{30} はHでも良い。但し $R_{25}=R_{26}=H$ は除く。]

5 SH基含有化合物は何ら限定はなく、例としては、メタンチオール、ブタンチオール、メルカプトエタノール、SH基含有アミノ酸、SH基含有アミノ酸誘導体等が挙げられる。SH基含有アミノ酸の例としては、システイン、ホモシステイン等が挙げられる。

SH基含有アミノ酸誘導体としては、上記アミノ酸の誘導体、例えば、システイン誘導体、システイン含有ペプチド、システイン誘導体含有ペプチドが例示される。システイン含有ペプチドとしてはペプチド中にシステインが構成成分とな
10 っているれば良く、特に限定はない。本発明のシステイン含有ペプチドとしては、オリゴペプチド、例えばグルタチオンのような低分子物からタンパク質のような高分子物までを包含する。またシスチン又はホモシスチンを含有するペプチドも反応中にシステイン又はホモシステイン含有ペプチドとなる条件下、例えば、還元処理を組合せることにより、本発明のシステイン又はホモシステイン含有ペ
15 チドとして使用することができる。なお、システイン含有ペプチドとしては、糖質、脂質等を含有するシステイン含有ペプチドも包含される。また、上記した各種の物の塩、酸無水物、エステル等であってもよい。

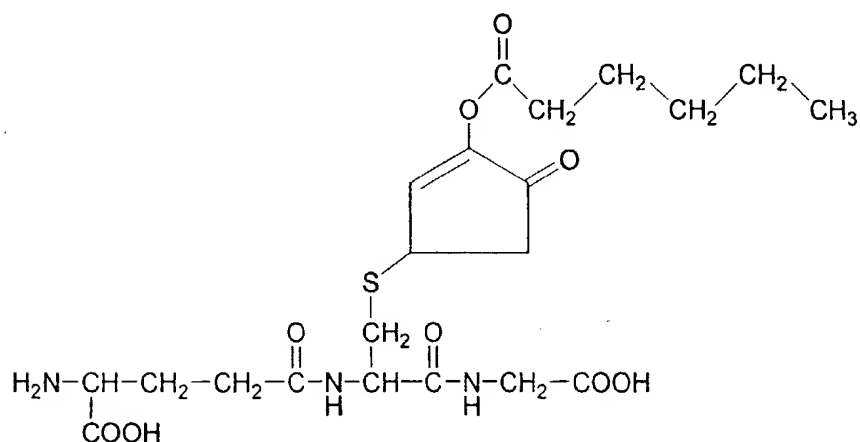
20 以上、式〔I I〕で表される化合物は上記SH基含有化合物と反応し、本発明の化合物が形成される。

式〔I I〕で表される化合物、その光学活性体及び／又はそれらの塩と、SH基含有化合物、例えばSH基含有アミノ酸、又はその誘導体とが反応し、生成した本発明の化合物又はその光学活性体の精製、単離手段としては、化学的方法、物理的方法等の公知の精製手段を用いれば良く、ゲルろ過法、分子量分画膜による分画法、溶媒抽出法、分留法、イオン交換樹脂等を用いた各種クロマトグラ
25 フィー法等の従来公知の精製方法を組合せ、反応生成物中の本発明の化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩を精製、単離することができる。

例えば、シクロペンテノン、 n -ヘキサン酸、ジメチルアミノピリジン及びN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドをジクロロメタンに溶解して反応させる

ことによりジヘキサノイルシクロペンテノンが生成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製できる。

次に、例えば、等モルのジヘキサノイルシクロペンテノンとグルタチオン（還元型）を反応させることにより、反応液中に下記式〔V I I I〕で表されるシクロペンテノンチオ誘導体が生成し、この誘導体を含有する反応生成物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことにより、該シクロペンテノンチオ誘導体を精製、単離することができる。

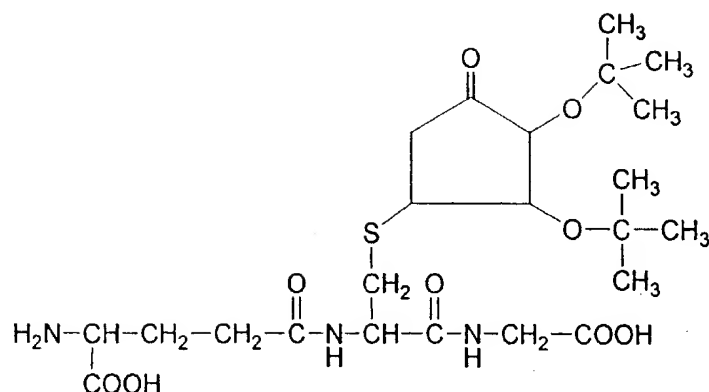


〔V I I I〕

また、例えば、シクロペンテノン、*t*-ブチル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体をジクロロメタンに溶解して反応させることにより4, 5-ジ-*t*-ブチルシクロペンテノンエーテルが生成し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製できる。

次に、例えば、4, 5-ジ-*t*-ブチルシクロペンテノンエーテルとグルタチオン（還元型）を反応させることにより、反応液中に下記式〔I X〕で表されるシクロペンタノンチオ誘導体が生成し、この該誘導体を含有する反応生成物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことにより、該シクロペンタノンチオ誘導体を精製、単離することができる。

13



〔IX〕

- 5 本発明の化合物の光学活性体の分離はラセミ混合物の機械的分割、優先晶出法、ジアステレオマー塩あるいは包接化合物としての結晶化による分割、酵素・微生物による動力学的分割、クロマトグラフィーによる分割等により行うことができる。

10 クロマトグラフィーによる分離としては、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等を用いることができ、それぞれに適したキラル固定相を使用すればよい。

液体クロマトグラフィーによる光学分割としては、キラルな固定相を用いる方法、キラルな溶離液を用いる方法、ジアステレオマーとしての分離等を用いることができる。

- 15 キラル固定相としては、アミド系固定相、尿素系固定相、配位子交換型固定相、多糖・多糖誘導体固定相、タンパク質固定相、ポリメタクリル酸エステル固定相、ポリメタクリルアミド固定相等が使用できる。

溶離液としては、ヘキサン系、アルコール系、水（緩衝液）系等が使用でき、上記固定相との組合せにおいて適宜使用することができる。

- 20 本発明の化合物又はその光学活性体の塩としては、医薬として許容される塩があり、公知の方法にて変換することができる。

本発明の化合物若しくはその光学活性体又はそれらの塩は制がん活性、がん細胞増殖抑制活性、アポトーシス誘発活性等の生理活性を有し、これらの活性によ